

# Nuevos principios activos: Revisión 2002 (2ª parte)

Cuesta Terán MT\*  
Martínez de la Gándara M\*\*  
Martínez Vallejo M \*

Este es el duodécimo año que se publica la recopilación anual de los nuevos medicamentos autorizados en España. En el presente número se evalúan el resto de principios activos autorizados durante 2002, completando las evaluaciones individuales que no se publicaron en el volumen anterior.

Todos ellos se encuentran en las Especialidades Farmacéuticas (E.F) con autorización de comercialización otorgada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la Agencia Española del Medicamento en 2002, algunas de las cuales saldrán al mercado durante 2003.

En 2002 se han autorizado **778 especialidades farmacéuticas** (que corresponden a 1.172 formatos) y de las cuales hay:

E.F. Uso Hospitalario	93	(131 formatos)
E.F. Diagnóstico Hospitalario	55	( 57 formatos)
E.F. Publicitarias	40	(61 formatos)
E.F. Prescripción normal con Receta	590	(923 formatos)

Este último año se han registrado **40 nuevos principios activos** contenidos en **68 E.F (45 marcas comerciales)**, que incluyen **79** formatos<sup>1</sup>.

Según los criterios fijados de «Potencial Terapéutico» (Tabla I) al comparar los nuevos medicamentos con los existentes en España en el momento de su autorización, se han clasificado:

<b>A*</b> : Novedad terapéutica excepcional	3
<b>A</b> : Importante mejora terapéutica	4
<b>B</b> : Modesta mejora terapéutica	15
<b>C</b> : Nula o muy pequeña mejora terapéutica	15
<b>D</b> : Sin calificación	3

Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos (Tabla II) el más numeroso ha sido el grupo A = "Aparato digestivo" con 6 principios activos, el grupo L = "Antineoplásicos" con otros 6 principios activos que casi todos han representado novedad terapéutica y el grupo J = "Antiinfecciosos" con 5 principios activos.

**TABLA I**

**CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO<sup>(\*)</sup>**

**A<sup>(\*)</sup>: NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL.**

El nuevo medicamento supone un tratamiento o diagnóstico eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o diagnosticada adecuadamente con ningún medicamento existente.

**A: IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA.**

El nuevo medicamento proporciona una mejora evidente, bien en cuanto eficacia o a seguridad, de una enfermedad para la que existía ya tratamiento disponible. También incluye alternativas terapéuticas útiles en grupos especiales de enfermos que padecen una patología para la que ya existía tratamiento.

**B: MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA.**

El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles en el mercado (menos reacciones adversas, menor coste del tratamiento, mas cómodo para el paciente, útil en pacientes concretos, etc.).

**C: NULA O MUY PEQUEÑA MEJORA TERAPÉUTICA.**

El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado.

El nuevo medicamento es similar a uno o mas fármacos ya disponibles en el mercado.

**D: SIN CALIFICACION.**

Del nuevo medicamento existe poca información para poder establecer una conclusión significativa.

El nuevo fármaco no es comparable con ningún otro (p.e.: radiofármacos, m.contraste o de diagnóstico, etc.) o va dirigido a sectores muy especializados por lo que no va a tener repercusión en la prescripción de Atención Primaria.

(\*) = Esta clasificación se adapta a la establecida por la FDA hasta finales de 1991 modificada ligeramente introduciendo una nueva categoría (D).

(1): En todas las evaluaciones se han utilizado las *Fichas Técnicas* de las especialidades autorizadas por la EMEA o por la Agencia Española del Medicamento del Mº de Sanidad y Consumo. También se han tenido en cuenta los EPAR (*Informe Europeo Público de Evaluación*) emitidos por el Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento en el caso de los autorizados por procedimiento centralizado o los *Informes de Evaluación* elaborados por la Agencia Española del Medicamento para las especialidades autorizadas por procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo europeo.

(\*) = Dirección Gral.Farmacia y Productos Sanitarios.

(\*\*) = Agencia Española del Medicamento. Mº Sanidad y Consumo. Madrid.

**TABLA II**  
**GRUPO Y POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS**  
**«NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUTORIZADOS EN 2002»**

GRUPO TERAPÉUTICO	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	POTENCIAL TERAPÉUTICO
<b>* A</b> (Digestivo/Metabolismo)	AGALSIDASA $\alpha$ <sup>(2) ©</sup>	1 mg/ml vial	A*
	AGALSIDASA $\beta$ <sup>(2) ©</sup>	35 mg vial	A*
	ESOMEPRAZOL <sup>(RM)</sup>	20 y 40 mg comp	C
	FENILBUTIRATO SODIO <sup>(2) ©</sup>	500 mg comp	A
	PIOGLITAZONA <sup>(1) ©</sup>	15 y 30 mg comp	C
	RACECADOTRILO	10 y 30 mg susp. oral	C
<b>* B</b> (Sangre/Org.hematopoyéticos)	DROTRECOGINA $\alpha$ <sup>(2) ©</sup>	5 y 20 mg vial	B
	FONDAPARINUX <sup>©</sup>	2.5 mg / 0.5 ml jer	B
	HIERRO SACAROSA <sup>(2) (RM)</sup>	20 mg / ml amp	D
	PROTEÍNA C HUMANA <sup>(2) ©</sup>	500 y 1000 UI vial	A*
<b>* C</b> (Cardiovascular)	BOSENTAN <sup>(2) ©</sup>	62.5 y 125 mg comp	A
	LEVOSIMENDAN <sup>(2) ©</sup>	2.5 mg / ml vial	B
<b>* G</b> (Genitourinario y Horm. sexuales)	ATOSIBAN <sup>(2) ©</sup>	7,5 mg/ml vial	C
	DIENOGEST <sup>(RM)</sup> (+ Estradiol)	2/2 mg comp	C
	TADALAFILO <sup>(4) ©</sup>	10 y 20 mg comp	C
<b>* H (Horm. sexuales)</b>	GANIRELIX <sup>(1) ©</sup>	0.25 y 0.50 mg / ml	C
<b>* J</b> (Antiinfecciosos)	CASPOFUNGINA <sup>(2) ©</sup>	50 y 70 mg vial	B
	OSELTAMIVIR <sup>(4) ©</sup>	75 mg cáps	C
	TENOFOVIR <sup>(2) ©</sup>	245 mg comp	B
	VALGANCICLOVIR <sup>(1) (RM)</sup>	450 mg comp	B
	VORICONAZOL <sup>(2) ©</sup>	200 mg vial 50 y 200 mg comp	B
<b>* L</b> (Antineoplásicos)	ALEMTUZUMAB <sup>(2) ©</sup>	Amp IV	B
	ALITRETINOINA <sup>(1,4) ©</sup>	Gel 0,1 %	B
	ARSENICO TRIÓXIDO <sup>(2) ©</sup>	1 mg/ml amp	B
	BEXAROTENO <sup>(1) ©</sup>	75 mg cáps	B
	IMATINIB <sup>(1) ©</sup>	120 mg cáps	A
	PEG-INTERFERON $\alpha$ -2a <sup>(1) ©</sup>	135 y 180 mcg/0.5 ml	B
<b>* M</b> (Ap.Locomotor)	PARECOXIB <sup>(2) ©</sup>	40 mg vial	C
	EPTOTERMIN <sup>(2) ©</sup> (Proteína Osteogenica Humana)	3.5 mg vial	D
<b>* N</b> (Sistema Nervioso Central)	AMISULPRIDA	100, 200 y 400 mg comp	C
	ELETRIPTAN <sup>(RM)</sup>	20 y 40 mg comp	C
	ZIPRASIDONA <sup>(RM)</sup>	20, 40 y 60 mg comp	C
<b>* P</b> (Antiparasitarios)	HIDROXICLOROQUINA	200 mg comp	B
	PROGUANIL <sup>(4) (RM)</sup> (+Atovacuona)	100/250 mg comp	C
<b>* R</b> (Ap. Respiratorio)	NITRICO, OXIDO <sup>(2) ©</sup>	400 ppm cil.gas	A
	TIOTROPIO BROMURO	22,5 mcg cáps + disp.handhaler	B
<b>* S</b> (Org. sentidos)	BIMATOPROST <sup>©</sup>	0,3 mg/ml col	C
	TRAVOPROST <sup>©</sup>	40 mg col	C
<b>* V</b> (Varios)	GLATIRAMERO ACETATO <sup>(2) (RM)</sup>	20 mg vial, amp	B
	TIROTROPINA <sup>(2) ©</sup>	0.9 mg vial	D

(1) = Especialidades de Diagnóstico Hospitalario. (2) = Especialidades de Uso Hospitalario. (3) = Dispensación sólo en hospitales. (4) = No financiado por el SNS. (5) = Cupón precinto diferenciado. © = Autorizada por procedimiento europeo "Centralizado". RM = Autorizada por procedimiento europeo "Reconocimiento Mutuo".

**DIENOGEST**  
(+ estradiol valerato)

<b>CLIMODIEN</b>	2/2 mg 28 comp	PVP: 13,56 €	Schering España
<b>MEVAREN</b>	2/2 mg 28 comp	PVP: 13,56 €	Juste

Con receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: G03F.  
Potencial terapéutico: C.

El *dienogest* es un nuevo progestágeno que ha sido formulado junto a un estrógeno (estradiol valerato) para el tratamiento de la sintomatología climatérica en la postmenopausia. Esta asociación ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo de reconocimiento mutuo siendo el país de referencia Holanda. El *dienogest* deriva de la 19 nortestosterona, al igual que levonorgestrel, desogestrel, etc, con un perfil bioquímico relacionado con la ciproterona.

Está autorizado en la terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas durante un año como mínimo y que aún tienen útero. La experiencia con el uso de este fármaco en mujeres mayores de 65 años es limitada.

*Dienogest* combina propiedades progestágenas y de los derivados de la 19-nortestotona; *in vitro* ha presentado una moderada afinidad por los receptores de la progesterona (10%) pero con acción antiproliferativa y antiandrogénica significativa. Sin embargo, *in vivo* la afinidad por los receptores progestágenos es del 50% produciendo, de forma generalizada, la transformación secretora del endometrio; presenta escasa actividad androgénica, mineral y glucocorticoide.

El estradiol valerato, precursor del estradiol (principal estrógeno fisiológico), sustituye la pérdida de producción de estrógenos en la menopausia, aliviando los síntomas postmenopáusicos; favorece el engrosamiento del endometrio, que puede llegar a producir hiperplasia o cáncer endometrial si el aumento es excesivo (lo cual se reduce al administrarlo junto a *dienogest*).

Tanto el *dienogest* (D) como el estradiol valerato (Ev) se absorben rápida y completamente; el *dienogest* alcanza su Cmáx a la 1-2 horas de su administración presentando una semivida de eliminación de 10,8 horas y excreción vía renal, a su vez el estradiol valerato se hidroliza rápidamente a nivel de la mucosa intestinal transformándose en estradiol (Cmáx a las 8 horas) y posteriormente se metaboliza por efecto de primer paso a sus metabolitos (estriol y estrona) que se excretan por orina, presentando una semivida de eliminación de 17,2 horas.

Se administra vía oral en dosis 2/2 mg/día, de forma continuada en ciclos de 28 días.

En cuanto a su eficacia y seguridad se destacan dos ensayos clínicos controlados:

- El primero fue multicéntrico, doble-ciego y randomizado e incluyó un total de 581 mujeres postmenopausicas tratadas con D/Ev en dosis de 2/2 mg ó 3/2 mg ó Ev/estriol/noretisterona en dosis de 2/1/1 mg durante un año. La principal variable de eficacia fue la medida de cambio en la escala del "Índice de Kupperman" (grado de 0-4 según incidencia y gravedad de la sintomatología: sofocos, parestesia, insomnio, nerviosismo, etc). La disminución de este índice fue 78.5, 74.5 y 75% respectivamente según los grupos, sin diferencia estadística significativa; tampoco hubo diferencias en cuanto a atrofia endometrial y ausencia de hiperplasia. Sin embargo la frecuencia de hemorragia vaginal fue inferior en el grupo D/Ev 2/2 mg (8.7 días sin hemorragia) y la mas alta en el grupo tratado con D/Ev 3/2 mg (12.1 días). También se vió a los 12 meses de tratamiento que sólo el 14.5% de las pacientes tratadas con D/Ev 2/2 mg sufrieron algún tipo de hemorragia vaginal, pero con una incidencia de tensión mamaria superior al resto de los grupos.
- El segundo estudio, multicéntrico, abierto, no controlado ni comparativo, incluyó 1501 mujeres postmenopáusicas tratadas con D/Ev 2/2 mg durante 48 semanas, valorándose eficacia pero principalmente la seguridad. La eficacia, en términos de reducción del índice de Kupperman, quedo demostrada en la mayoría de las mujeres, sobre todo en las no tratadas previamente con otra terapia sustitutiva. Se produjo una disminución del colesterol total y LDL-colesterol con aumento de HDL-colesterol y triglicéridos. Otras reacciones adversas que aparecieron en este estudio fueron: hemorragia por disrupción (25%), mastalgia (15%), dolor de cabeza (86%) asi como dolor abdominal, hipertensión, migraña y ganancia de peso, entre otros.

Esta contraindicado su uso en hemorragia vaginal no diagnosticada, sospecha o presencia de cáncer de mama, enfermedad maligna o hepática, asi como tromboembolismo (venoso o arterial), hipertrigliceridemia, hipersensibilidad, embarazo y lactancia.

Antes de iniciar el tratamiento se aconseja hacer historia clínica y monitorización de parámetros, como en toda THS, y suspender tratamiento si aparecen determinadas patologías.

En cuanto a las interacciones, hay que señalar que fármacos inductores enzimáticos (hidantoinas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina, entre otros) aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales y, como consecuencia también de esta asociación; el paracetamol y el alcohol aumentan la concentración de estradiol.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Estradiol valerato/ Dienogest	2 / 2	0,48
Estradiol valerato/ Noretisterona	2 / 0,7	0,25
Estrógenos conjugados + Medroxiprogesterona	0,625 / 2,5-5	0,38 – 0,41

## CONCLUSIONES

El *dienogest* representa una nueva alternativa progestágena en el ya amplio arsenal terapéutico existente en nuestro país en la terapia hormonal sustitutiva. Por el momento y hasta que no hayan estudios comparativos con otras asociaciones similares, sólo puede considerarse un fármaco mas con menor experiencia de uso que otros progestágenos (1,2).

### FENILBUTIRATO DE SODIO

AMMONAPS 500 mg 250 comp PVL: 750,35 € Orphan Europe, S.L.  
940 mg/g frasco 266 g PVL: 1306,11 €

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: A16A

Potencial terapéutico: **A**.

El *fenilbutirato* de sodio es un profármaco que se metaboliza rápidamente al metabolito activo, “fenilacetato”, el cual se conjuga con glutamina para formar fenilacetil-glutamina, que se elimina por vía renal. La fenilacetil-glutamina constituye una vía alternativa a la urea para favorecer la excreción de nitrógeno, como consecuencia, se reducen los niveles de amoniaco y glutamina en el plasma de pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Está indicado como terapia adjunta en el tratamiento de los trastornos crónicos del ciclo de la urea, con deficiencias de carbamilfosfato-sintetasa, ornitín-transcarbamilasa o arginin-succinico-acido-sintetasa. Está indicado en todo paciente con deficiencias de inicio neonatal (deficiencia enzimática completa, presentada en los primeros 28 días de vida); también en pacientes con enfermedades de inicio tardío (deficiencia enzimática parcial, presentada tras el primer mes de vida), los cuales poseen antecedentes de encefalopatía hiperamoniémica. Ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

La dosis diaria se ajusta individualmente en relación con la tolerancia a proteínas y la ingesta diaria de proteínas necesaria para promover el crecimiento y el desarrollo, recomendándose 450-600 mg/Kg/día en niños con peso inferior a 20 Kg y 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/día en niños con peso superior a 20 Kg, adolescentes y adul-

tos. La dosis total diaria debe dividirse en cantidades equitativas y administrarse durante cada comida, tres veces al día ó 4-6 veces al día en el caso de lactantes.

El *fenilbutirato* se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzando una Cmáx en plasma a las 1-1,35 horas, presentando una semivida de eliminación de aproximadamente 0,8 horas. Se metaboliza de forma rápida y extensa a fenilacetato, que se conjuga con glutamina para formar fenilacetil-glutamina, detectándose niveles plasmáticos de ambos metabolitos a los 30-60 minutos al cabo de una dosis. Casi la totalidad del fármaco administrado se excreta en orina en 24 horas como fenilacetil-glutamina, con menos de un 1% en forma de *fenilbutirato* o fenilacetato.

Los datos más importantes sobre la eficacia del fármaco derivan de un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, abierto y no comparativo, basado en el programa IND desarrollado en Estados Unidos desde 1985 hasta 1996 en un total de 183 pacientes evaluables con deficiencia en carbamilfosfato-sintetasa, ornitín-transcarbamilasa o arginin-succinico-acido sintetasa, con o sin antecedentes de tratamiento previo. Las variables de eficacia evaluadas fueron supervivencia, incidencia de episodios hiperamoniémicos, deterioro cognitivo, crecimiento y niveles plasmáticos de amonio y glutamina. En los 82 pacientes tratados solo con *fenilbutirato*, que no recibieron ningún tratamiento previo, la tasa global de supervivencia fue aproximadamente del 80%. La incidencia de pacientes que experimentó algún episodio de hiperamoniemia durante el tratamiento fue del 72%. Los resultados sobre el deterioro cognitivo son difíciles de evaluar porque solo algunos pacientes fueron reevaluados de forma repetida y a veces se utilizaron diferentes tests para valorar al mismo paciente. El fármaco demostró no alterar al crecimiento previsto de los pacientes. En cuanto a los niveles plasmáticos de amonio, se evaluaron 85 pacientes, de los cuales un 53% tuvo al menos un valor excediendo el límite superior normal.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas han sido irregularidades del ciclo menstrual (23% de las pacientes), disminución del apetito, olor corporal producido por el fenilacetato y aversión al sabor.

Se encuentra contraindicado en el embarazo y la lactancia y debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o edema y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En cuanto a interacciones, la administración conjunta con probenecid puede afectar la excreción renal del producto conjugado. Además se recomienda un control frecuente de los niveles de amoniaco en plasma cuando se administra haloperidol, valproato o corticosteroides, ya que pueden aumentar los mismos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Fenilbutirato	450-600 mg/ Kg/día*	27-36
	9,9-13 g/ m <sup>2</sup> /día**	60-78

\* Dosis infantil <20 Kg. Para un peso de 10 Kg.

\*\* Dosis infantil > 20 Kg, adolescentes y adultos.

## CONCLUSIONES

Aunque los datos clínicos son limitados y no se han realizado ensayos controlados con el fármaco, el *fenilbutirato* supone una terapia aceptable como coadyuvante al control de la dieta y la suplementación de aminoácidos, siendo el primer tratamiento específico existente, y mas si se tiene en cuenta que los trastornos del ciclo de la urea constituyen una enfermedad rara y potencialmente mortal con opciones limitadas de tratamiento,. En los estudios realizados se ha observado una tasa de supervivencia de alrededor del 80%. La relación beneficio/riesgo se considera favorable, siendo importante iniciar el tratamiento lo antes posible para minimizar el desarrollo de deterioro neurológico (3-6).

## FONDAPARINUX SÓDICO

**ARIXTRA** 2,5 mg/jer 10 jeringas PVP: 141,50 euros Sanofi-Synthelabo

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: B01A2.

Potencial terapéutico: **B**.

*Fondaparinux* es un nuevo principio activo perteneciente a una nueva clase de fármacos antitrombóticos, que se caracterizan por inhibir indirectamente y de forma selectiva el factor Xa de la coagulación mediante la antitrombina III, sin inhibir directamente a la trombina. Es un pentasacárido sintético que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Está indicado para la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Tras la administración subcutánea, se absorbe rápida y completamente, obteniéndose la Cmáx a las 2 horas de su administración. *In vitro* ha mostrado una unión elevada y específica a la antitrombina III, sin unirse significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor IV plaquetario. No se ha estudia-

do por completo el metabolismo, aunque presenta una semivida de eliminación de 17 a 21 horas y se elimina por vía renal principalmente como compuesto inalterado.

La dosis recomendada es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea, debiendo reducirse en caso de insuficiencia renal y en ancianos. Esta dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica y el tratamiento debe continuar durante 5-9 días. (no se ha establecido la eficacia y seguridad del tratamiento durante un periodo superior a 9 días).

La eficacia y seguridad del fármaco se han evaluado principalmente en cuatro ensayos clínicos fase III, aleatorizados, prospectivos, multicéntricos y doble ciego que han incluido más de 7000 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor.

En un estudio europeo realizado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera, 908 pacientes recibieron 2,5 mg de *fondaparinux* postoperatorio y 919 pacientes recibieron 40 mg de enoxaparina preoperatoria, la incidencia de ETV determinada por venografía el día 11 fue significativamente menor en el grupo de *fondaparinux* (4% de pacientes vs 9%)

En otro estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera en 99 centros multinacionales, 626 pacientes recibieron 2,5 mg de *fondaparinux* postoperatorio y 624 pacientes recibieron 40 mg de enoxaparina preoperatoria, hubo una reducción significativa de la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) determinada por venografía el día 11 fue superior con *fondaparinux* (8,3% vs 19,1%).

En un estudio americano realizado en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de rodilla, 361 pacientes recibieron 2,5 mg de *fondaparinux* postoperatorio y 363 pacientes recibieron 30 mg de enoxaparina dos veces al día postoperatoriamente, la incidencia de ETV determinada por venografía el día 11, fue significativamente menor con *fondaparinux* (12,5% vs 27,8%). En el grupo que recibió *fondaparinux* hubo una mayor incidencia de hemorragia. La incidencia de trombosis venosa sintomática no difirió significativamente en ambos grupos.

En otro estudio americano realizado en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera, 787 pacientes recibieron 2,5 mg de *fondaparinux* y 797 recibieron 30 mg de enoxaparina dos veces al día postoperatoriamente, la incidencia de ETV el día 11 fue menor con *fondaparinux* (6% vs 8%), aunque la diferencia no fue significativa.

La reacción adversa más frecuentemente observada en los ensayos clínicos ha sido la hemorragia, con incidencia superior a enoxaparina. Otras reacciones

adversas descritas han sido trombocitopenia, anemia y alteración de la función hepática. Una complicación de la administración de *fondaparinux* en pacientes con anestesia raquídea/epidural, puede ser la formación de hematomas epidurales o espinales que pueden causar parálisis prolongada o permanente, incrementándose este riesgo con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, hemorragia significativa clínicamente activa, endocarditis bacteriana aguda y en insuficiencia renal grave, recomendándose precaución en pacientes con riesgo incrementado de hemorragia (peso inferior a 50 kg, hemofilia, trauma, úlcera gastrointestinal, etc), embarazo y lactancia.

En cuanto a interacciones, no hay estudios pero cabe esperar que la administración concomitante con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementen el riesgo hemorrágico (otros fibrinolíticos, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIa, heparinas, etc.).

COSTE		
TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Fondaparinux	2,5	14,15
Enoxaparina	40	4,83
Desirudina	30	35,9

## CONCLUSIONES

*Fondaparinux* es un nuevo antitrombótico perteneciente a una nueva clase, que inhibe selectivamente el factor Xa de la coagulación sin inhibir la trombina. En los ensayos clínicos comparativos con enoxaparina ha demostrado mayor eficacia en la prevención de episodios tromboembólicos determinados por venografía en pacientes sometidos a cirugía de cadera, sin embargo ha presentado una mayor tendencia a producir hemorragia.

Por el momento no se dispone de estudios comparativos con otras heparinas de bajo peso molecular (bemiparina, desirudina) y otros antitrombóticos, que al igual que *fondaparinux* pueden ser administrados de forma postquirúrgica para la prevención de episodios tromboembólicos, aunque su eficacia ha sido clínicamente significativa (3, 7-11).

## GANIRELIX

**ORGALUTRAN** 0,25 mg/0,5 ml 1 jer sol iny PVP: 52,54 € Organon Española  
5 jer sol iny PVP: 196,41 €

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: H04C  
Potencial terapéutico: C.

*Ganirelix* es un decapeptido sintético con una elevada actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que modula el eje hipotálamico-hipofisario-ovárico por unión competitiva a los receptores de la GnRH de la glándula hipófisis. En consecuencia, se produce una supresión reversible, profunda y rápida de la liberación de gonadotropinas endógenas, sin la estimulación inicial que se observa con los agonistas de la GnRH. Ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Está indicado para la prevención de picos prematuros de hormona luteinizante (LH) en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para técnicas de reproducción asistida (TRA). En los ensayos clínicos se utilizó *ganirelix* con hormona estimulante del folículo (FSH) humana recombinante.

Con los antagonistas de la GnRH se observa una casi inmediata supresión de las gonadotropinas y hormonas sexuales, a diferencia de la acción de los agonistas de la GnRH, los cuales producen una estimulación inicial de la liberación de gonadotropinas, produciéndose la supresión de la liberación sólo tras la desensibilización de las gonadotropinas durante la exposición continuada.

Tras una única administración subcutánea de 0,25 mg, los niveles séricos de *ganirelix* aumentan rápidamente, alcanzando un máximo en el plazo de 1-2 horas. La excreción tiene lugar por vía biliar y renal con una semivida de eliminación de aproximadamente 13 horas. Después de administrar repetidamente 0,25 mg/día, se alcanza el estado de equilibrio en un plazo de 2-3 días.

La dosis óptima recomendada es de 0,25 mg una vez al día por vía subcutánea, iniciándose el sexto día de la administración de FSH. La HOC con FSH se puede iniciar el segundo o tercer día de la menstruación. El tratamiento diario con *ganirelix* debe continuarse hasta que se evidencien suficientes folículos de tamaño adecuado.

La eficacia y seguridad del fármaco se han evaluado en varios ensayos clínicos multicéntricos y aleatorizados, destacándose 4 estudios (3 de ellos comparativos) en los que han incluido un total de 1.684 pacientes sometidas a HOC.

El primero fue doble ciego, administrándose *gani-*

*relax* de 0,0625 a 2 mg al día durante 5 días a partir del séptimo día del ciclo menstrual, a 333 mujeres sometidas a HOC. La incidencia de incrementos en LH durante el tratamiento fue menor en los grupos que recibieron mayor dosis. El incremento en los niveles de estradiol también fue dependiente de la dosis. El tamaño folicular y la tasa de recuperación de oocitos y de embriones de buena calidad, no se vieron afectados por las diferentes dosis, siendo similar en todos los grupos. La tasa de embarazo fue más elevada en el grupo que recibió 0,25 mg tanto a las 5-6 semanas como a las 12-16 semanas de transferir el embrión.

El segundo ensayo fue abierto y comparó *ganirelix* (n= 463) con un grupo de referencia que recibió busarelina (N= 238). En el grupo que recibió *ganirelix*, se administró 0,25 mg al día por vía subcutánea el quinto día de tratamiento con FSH, iniciado el segundo o tercer día del ciclo menstrual, y hasta el día de la administración de la gonadotropina coriónica humana. En el grupo que recibió busarelina, se inició pretratamiento con ésta los días 21 a 24 del ciclo menstrual, con una dosis diaria de 0,6 mg intranasal. La estimulación ovárica se inició después de 2 semanas si la desensibilización hipofisaria resultó satisfactoria; en caso contrario, se pospuso la estimulación y se incrementó la busarelina a 1,2 mg diarios durante un periodo adicional de 2 semanas. Para la estimulación ovárica, se administró una dosis diaria de 150 UI de FSH durante los primeros cinco días. La HCG se administró cuando se observaron al menos 3 folículos con un diámetro de 14 mm o más. La recuperación de oocitos se realizó 30 a 36 horas más tarde y el número medio de embriones de buena calidad y la tasa de embarazo fue de 3,3 vs 3,5 y del 20,3% vs 25,7% para *ganirelix* y busarelina, respectivamente. La incidencia de incrementos en LH durante el tratamiento con *ganirelix* fue del 2,8% comparado con el 1,3% con busarelina. Se produjo síndrome de hiperestimulación ovárica en un 2,4% en el grupo de *ganirelix* vs 5,9% en el grupo de referencia.

El tercer estudio también fue abierto e incluyó un total de 313 mujeres que fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 para recibir *ganirelix* o leuprorelina. En el grupo de *ganirelix*, las mujeres recibieron 225 UI de FSH al día comenzando del día 2 ó 3 del ciclo menstrual; al sexto día se administró 250 mcg de *ganirelix* al día y cuando se observó una respuesta ovárica adecuada, se administró HCG. En el grupo de leuprorelina, se administró 1 mg al día a los 7-8 días después de la ovulación; tras conseguir una adecuada supresión hipofisaria, la dosis fue disminuída a 0,5 mg/día y continuada hasta el día de la administración de la HCG y el día 2 ó 3 de la menstruación, se inició tratamiento con FSH. En el grupo de *ganirelix* se obtuvieron de dos a tres oocitos

menos que en el grupo de leuprorelina, aunque el número medio de embriones fue similar en ambos grupos. La tasa de embarazos evolutivamente normales fue del 31% en el grupo de *ganirelix* y del 36% en el grupo de leuprorelina y el índice de fertilización del 62,4% y del 61,9% para *ganirelix* y leuprorelina, respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 4 días con *ganirelix* y de 22 días con leuprorelina y la duración media del tratamiento con FSH fue de 8 días en el grupo de *ganirelix* y de 10 días en el grupo de leuprorelina. Se observaron menos reacciones locales en el sitio de inyección moderadas y graves con *ganirelix* (12% vs 25%). Un porcentaje mayor de mujeres en el grupo de *ganirelix* (6,1% vs 2%) experimentaron síndrome de hiperestimulación ovárica.

El cuarto ensayo realizado en 337 mujeres fue comparativo con triptorelina, en cuyos resultados no hubo diferencias en el número medio de oocitos por intento (7,9 con *ganirelix* y 9,9 con triptorelina). La tasa de fertilización fue similar para ambos fármacos (alrededor del 64%), así como el número medio de embriones viables. La tasa de embarazos evolutivamente normales fue del 31% y del 34% para *ganirelix* y triptorelina, respectivamente.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en los ensayos clínicos han sido cefalea y náuseas. La administración del fármaco puede producir una reacción dermatológica local en el lugar de inyección; la incidencia de reacciones dermatológicas locales moderadas o intensas ha sido del 12%, frente al 25% de las pacientes tratadas con un agonista de la GnRH. Otras reacciones adversas notificadas están relacionadas con el tratamiento para la hiperestimulación ovárica controlada en TRA, por ejemplo, dolor abdominal, SHO, embarazo ectópico y aborto.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad a la GnRH o a cualquiera de sus análogos, en caso de insuficiencia renal o hepática y durante el embarazo y la lactancia.

Debe tenerse especial cuidado en caso de mujeres con signos y síntomas de situaciones de alergia activa. Durante o después de la estimulación ovárica puede producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica, que debe ser tratado de forma sintomática. La incidencia de malformaciones congénitas tras la aplicación de TRA puede ser más elevada que con la concepción espontánea.

Aunque no se han estudiado las interacciones con otros fármacos, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan interacciones con fármacos de uso común, incluyendo fármacos liberadores de histamina.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Ganirelix	0,25 mg	39,28
Cetrorelix	0,25 mg	36,79
Buserelina	0,6 mcg	3,17
Triptorelina	0,1 mg	5,61

## CONCLUSIONES

*Ganirelix* es el segundo antagonista de la GnRH autorizado en nuestro país, que parece ser efectivo, seguro y bien tolerado en protocolos de estimulación ovárica para prevenir la aparición de picos prematuros de LH. Es similar al primer antagonista autorizado, el cetrorelix con el que por el momento no hay estudios comparativos. Su principal ventaja comparado con los agonistas de GnRH (leuprorelina, buserelina y triptorelina), es la menor duración de tratamiento y la mayor tolerancia local de las inyecciones subcutáneas. Aunque su uso está asociado a buenas tasas de embarazo, se requiere investigación adicional para confirmar los buenos resultados que produce y lugar en este terapéutica (3, 12-14).

### PEGINTERFERON ALFA-2a

PEGASYS 135 mcg 4 jer prec PVP: 750,40 € Roche Farma S.A.  
180 mcg 4 jer prec PVP: 891,76 €

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación en hospital.  
Grupo terapéutico: L01E.  
Potencial terapéutico: C.

*Peginterferon a-2a* es una forma pegilada (con monometoxi polietilenglicol) del interferon  $\alpha$ -2a recombinante, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es el segundo interferon  $\alpha$  pegilado autorizado en nuestro país.

Se encuentra indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica histológicamente probada con ARN sérico del virus y con niveles elevados de transaminasas, incluidos aquellos con cirrosis compensada. En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe administrarse es en combinación con ribavirina, tanto en pacientes no tratados anteriormente como en aquellos que han respondido con anterioridad al interferon  $\alpha$  y que han recaído después de suspender la terapia; la monoterapia está indicada fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicaciones frente a la ribavirina.

Presenta las mismas propiedades y mecanismo de acción que el interferon  $\alpha$ -2a (inhibición replicación viral y proliferación celular e inmunomodulación) con la característica diferencial farmacocinética de la forma

pegilada que reduce la degradación enzimática y eliminación renal del fármaco que se traduce en una exposición sistémica mas prolongada y como consecuencia permite menos administraciones que el interferon  $\alpha$ -2a.

La dosis recomendada es de 180 mcg/semana vía subcutánea, en monoterapia (48 semanas) o asociada a ribavirina oral (1000-1200 mg/día, según peso) con una duración que varía según genotipo viral (genotipo 1 durante 48 semanas y genotipos 2, 3 y 4 durante 24 semanas). Solo necesita ajuste de dosis en caso de aparición de reacciones adversas (p.e. hematológicas).

Su experiencia clínica está basada principalmente en los resultados de tres ensayos clínicos multicéntricos, randomizados, abiertos y paralelos en un total de 1.441 pacientes con hepatitis C crónica con/sin cirrosis tratados con interferon  $\alpha$ -2a (3 ó 6 MIU/3 veces semana) o peginterferon  $\alpha$ -2a (90, 135 ó 180 mcg/semana) durante 48 semanas en monoterapia, no tratados con anterioridad. Las principales variables de eficacia se definieron sobre respuesta virológica (valores no cuantificables de RNA viral-HCV) y respuesta bioquímica (normalización de la alanino-aminotransferasa -ALT) a las 24 semanas después del tratamiento (semana 72 desde el inicio). Los resultados de los estudios demostraron una mayor eficacia de los grupos tratados con *peginterferon  $\alpha$ -2a* en ambos tipos de respuesta virológica y bioquímica, con un porcentaje de respuesta de los pacientes: IFN (8, 11 y 17 %) vs PEG-IFN (26, 27 y 38%) según los estudios.

También se ha realizado un estudio en terapia combinada con ribavirina y comparativo con interferon  $\alpha$ -2b en un total de 1.121 pacientes tratados durante un año con: *peginterferon  $\alpha$ -2a* 180 mcg sólo o asociado a ribavirina (1000-1200 mcg/día, según peso corporal) o interferon  $\alpha$ -2b (3 MIU/ 3 veces semana) asociado a ribavirina en las mismas dosis. Los resultados (según porcentaje de pacientes con respuesta virológica y bioquímica a la semana 72) fueron superiores en el grupo PEG-IFN + ribavirina (45%) vs IFN + ribavirina (39%) y PEG-IFN en monoterapia (24%).

La seguridad, en cuanto a frecuencia y gravedad, fue similar para ambos fármacos en todos los estudios. Entre las reacciones adversas mas frecuentes (incidencia > 10%, en mas del 20% de los pacientes) fueron: fatiga, fiebre, escalofríos, reacción en el punto de inyección, náuseas, mialgias/artralgias, cefalea, insomnio y alopecia. También se encuentra descrito algún caso de neutropenia, trombocipenia y anticuerpos anti-interferon, como con otros interferones.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, patología hepática, antecedentes patología cardiaca, alteración psiquiátrica grave, niños menores de tres años, embarazo y lactancia. Se recomienda monitorización de parámetros hemáticos y bioquímicos así como vigilar al paciente por la posibilidad de aparición de

alguna reacción adversa grave que deba interrumpir el tratamiento.

Un estudio sobre interacciones ha demostrado que el uso simultáneo con teofilina, aumenta los niveles de ésta última por lo que debe ajustarse la dosis. En el caso de tratamiento asociado a ribavirina, se deberá tener en cuenta también las características de la misma.

COSTE		
TRATAMIENTO/SEMANA	Dosis	Euros
Peginterferon $\alpha$ -2a	180 mcg	222,94
Peginterferon $\alpha$ -2b	0,5 - 1 mcg/kg	92,32 - 161,7
Interferon $\alpha$ -2a	3 - 4,5 MIU x 3	69,94 - 91,36
Interferon $\alpha$ -2b	3 MIU x 3	75,81

### CONCLUSIONES

El *peginterferon  $\alpha$ -2a* es una nueva forma pegilada del interferon  $\alpha$ -2a que ha demostrado una eficacia superior en el tratamiento de la hepatitis C crónica con una pauta de administración mas prolongada; también se han obtenido mejores resultados cuando se ha comparado en terapia combinada con ribavirina frente a la terapia estándar de IFN  $\alpha$ -2b+ ribavirina. Sin embargo, todavía no hay estudios frente al *peginterferon  $\alpha$ -2b* que nos permitan establecer las diferencias de ambas formas pegiladas de interferon, lo que unido a su elevado coste, por el momento sólo se le puede considerar una nueva y buena alternativa (3, 7, 15).

### TENOFOVIR

VIREAD 245 mg 30 comp PVL: 307,50 € Gilead Sciences

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: J05A

Potencial terapéutico: **B**.

*Tenofovir* disoproxil, en forma de sal fumarato, es un profármaco del *tenofovir*, un antirretroviral perteneciente a un nuevo grupo de antirretrovirales denominado "Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos". Ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales en pacientes mayores de 18 años infectados por el VIH que sufren un fallo virológico.

Inhibe la actividad de la transcriptasa inversa al competir con el sustrato natural de esta enzima por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena e impidiendo la replicación viral.

La dosis recomendada es de 245 mg (un comprimido), equivalente a 300 mg de *tenofovir* disoproxil fumarato, administrado una vez al día por vía oral, con alimentos.

Tras la administración oral, el *tenofovir* disoproxil fumarato se absorbe con rapidez y se hidroliza a *tenofovir*; que se transforma intracelularmente en el componente activo, *tenofovir* difosfato. Alcanza la  $C_{m\acute{a}x}$  a la 1-2 horas de su administración dependiendo de si se administra en ayunas (biodisponibilidad del 25%) o si se toma con alimentos (biodisponibilidad del 40%). Prácticamente carece de metabolismo sistémico, excretándose principalmente por vía renal en forma inalterada.

La eficacia y seguridad del fármaco han sido evaluadas en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes adultos infectados por el VIH-1 con tratamiento antirretroviral previo:

En el primer ensayo, 186 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral previo con una duración media de 4.6 años, fueron tratados con placebo o tres dosis de *tenofovir* disoproxil fumarato (75, 150 ó 300 mg) en combinación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas. El 94%, 57% y 32% de los pacientes presentaban mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, a inhibidores de la proteasa y a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, respectivamente. Se observó una reducción significativa en el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles plasmáticos del ARN viral (carga viral) a la semana 24 para todos los grupos que recibieron *tenofovir* comparado con los que recibieron placebo, obteniéndose la mayor reducción en el grupo que recibió 300 mg. La carga viral continuó descendiendo hasta la semana 48, con un  $DAVG_{48}$  de  $-0,62 \log_{10}$  copias/ml, en el grupo que recibió 300 mg. No se observaron diferencias significativas en los grupos que recibieron *tenofovir* comparado con los que recibieron placebo ni en cuanto a la proporción de pacientes con carga viral por debajo de los límites de detección ni en cuanto al cambio medio en los recuentos de linfocitos CD4.

En el segundo ensayo, 550 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral previo con una duración media de 5.4 años, fueron tratados con placebo ó 300 mg de *tenofovir* disoproxil fumarato durante 24 semanas. El 94%, 58% y 48% de los pacientes presentaban mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, a inhibidores de la proteasa y a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, respectivamente. Se observó una reducción significativa en el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles plasmáticos de ARN en el grupo que

En el segundo ensayo, 550 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral previo con una duración media de 5.4 años, fueron tratados con placebo ó 300 mg de *tenofovir* disoproxil fumarato durante 24 semanas. El 94%, 58% y 48% de los pacientes presentaban mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, a inhibidores de la proteasa y a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, respectivamente. Se observó una reducción significativa en el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles plasmáticos de ARN en el grupo que

recibió *tenofovir* con respecto al que recibió placebo, siendo el DAVG<sub>24</sub> de -0,61 log<sub>10</sub> copias/ml y de -0,03 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente. Adicionalmente, en el grupo que recibió *tenofovir* con respecto al que recibió placebo, se observó una proporción significativamente mayor de pacientes con niveles plasmáticos de ARN por debajo del límite de detección, considerado como < 400 log<sub>10</sub> copias/ml (45% vs 13%) o como < 50 log<sub>10</sub> copias/ml (21% vs 1%). También se obtuvo una diferencia significativa a favor de *tenofovir* en el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio para el recuento de linfocitos CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> vs -11 células/mm<sup>3</sup>).

El *tenofovir* ha sido bien tolerado en los ensayos clínicos, siendo las reacciones adversas más frecuentemente descritas de tipo gastrointestinal, tales como diarreas, náuseas, vómitos, la hipofosfatemia.

Se encuentra contraindicado en caso de alteración renal grave. Como se elimina principalmente por el riñón, se recomienda el control de la función renal antes del tratamiento y a intervalos rutinarios durante el mismo.

El potencial de interacciones entre *tenofovir* y otros medicamentos, mediadas por el sistema enzimático del citocromo P450 hepático, es escaso. Al excretarse por vía renal, fármacos que reducen la filtración glomerular o compiten por la secreción activa, pueden incrementar los niveles de *tenofovir* o de los fármacos coadministrados. La coadministración con didanosina ha dado lugar a un incremento del área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo de la misma del 44%. Cuando se ha administrado conjuntamente con lopinavir/ritonavir, se ha observado una disminución del 15% de la concentración plasmática máxima y del área bajo la curva de lopinavir y un aumento del 30% de los mismos parámetros para *tenofovir*. La coadministración con lamivudina, indinavir o efavirenz no ha dado lugar a interacciones clínicamente relevantes.

COSTE		
TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Tenofovir	245 mg	10,25
Abacavir	300 mg/12h	8,01

## CONCLUSIONES

*Tenofovir* es el primer agente antirretroviral de una nueva clase denominada inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos, autorizado, en combinación con otros fármacos antirretrovirales, para

pacientes VIH con fallo virológico a tratamiento antirretroviral previo. Ha demostrado eficacia cuando se ha añadido a un régimen antirretroviral estable para reducir la carga viral, aumentar los recuentos de linfocitos CD4 e incrementar la proporción de pacientes con niveles de RNA clínicamente indetectables a las 24 y 48 semanas del tratamiento, y ha presentado buena tolerabilidad. Sus principales ventajas radican en que se puede administrar una vez al día, no presenta toxicidad grave y carece de interacciones farmacológicas significativas así como en el hecho de que virus con reducción moderada de la sensibilidad a zidovudina permanecen sensibles a *tenofovir*, por lo que puede configurarse como un antirretroviral importante como terapia de rescate dentro del arsenal terapéutico contra el SIDA. Como inconveniente, los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con carga viral media relativamente baja y recuento medio de CD4 relativamente alto. El relativamente pequeño número de pacientes estudiados con carga viral alta y la peor respuesta de los mismos, dificulta la extrapolación de la eficacia a pacientes con carga viral elevada o a pacientes *naive*, que con frecuencia tienen carga viral elevada antes de iniciar tratamiento antirretroviral. Su eficacia en estos pacientes, así como en la población pediátrica, deberá demostrarse en ensayos clínicos adicionales (3, 7, 16-18).

## TIOTROPIO BROMURO

**SPIRIVA** 18 mcg/cap 30cap+disp inhal PVP: 57,44 € Boehringer Ingelheim España, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: R03A1.

Potencial terapéutico: **B**.

— El *tiotropio bromuro* es un nuevo principio activo broncodilatador, anticolinérgico de acción prolongada, que ha sido autorizado a través de procedimiento europeo de reconocimiento mutuo siendo el país de referencia Holanda. Esta estructuralmente relacionado con el ipatropio bromuro con estructura derivada de amonio cuaternario.

Se encuentra indicado como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad obstructiva crónica (EPOC).

Actúa de forma específica sobre los receptores muscarínicos de la acetilcolina de la musculatura lisa bronquial, antagonizando sus efectos colinérgicos (broncoconstrictores), lo que se traduce en una relajación de dicha musculatura. Este efecto se ha visto que es dependiente de dosis y duración superior a 24 horas.

Se administra por inhalación y la mayor parte de la dosis administrada se deposita en el tracto gastrointestinal donde se absorbe poco, con una biodisponibilidad absoluta del 19,5%. El 72% se une a proteínas plasmá-

ticas con escaso metabolismo y excreción urinaria. Principalmente se caracteriza por alcanzar rápidamente la C<sub>máx</sub> (a los 5 minutos de su aplicación) y presentar una semivida de eliminación prolongada (5-6 días).

Se recomienda administrar, mediante el dispositivo para la inhalación, una dosis de 1 cápsula al día.

El programa de desarrollo clínico incluyó cuatro estudios de 1 año de duración (controlados con placebo o ipatropio) y otros dos de seis meses (controlados con placebo o salmeterol), todos ellos aleatorizados, fase III y doble-ciego, en un total de 2663 pacientes. Las variables de eficacia incluyeron determinaciones de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo=FEV<sub>1</sub>, capacidad vital forzada=FVC, tasa flujo espiratorio máximo=PEFR e Índice de Transición de Disnea de Mahler= TDI) y mediciones de los resultados de salud (calidad de vida, disnea y exacerbaciones de la enfermedad).

En todos los estudios, el *tiotropio bromuro* (18 mcg/día) produjo una mejoría significativa de la función pulmonar en los 30 minutos de su administración manteniéndose hasta 24 horas, con menos exacerbaciones y disnea aumentando la calidad de vida de los pacientes. En los estudios comparativos:

- vs ipatropio.- el *tiotropio* fue superior en cuanto a la FEV<sub>1</sub> basal (aumentó 12% con *tiotropio* y descendió 3% con ipatropio), FVC basal (aumentó 32% con *tiotropio* y 11% con ipatropio) y exacerbaciones (36% en el grupo de *tiotropio* y 46% en el grupo tratado con ipatropio).
- vs salmeterol.- los resultados fueron también superiores en el grupo tratado con *tiotropio*: la FEV<sub>1</sub> basal (aumentó 11% con *tiotropio* y 5% con salmeterol), FVC basal (aumentó 23% con *tiotropio* y 12% con salmeterol) pero las exacerbaciones fueron similares (32% en el grupo de *tiotropio* y 35% en el grupo tratado con salmeterol).

En cuanto a las reacciones adversas, muchas están relacionadas con su efecto farmacológico, siendo la más frecuente la sequedad de boca; también se han descrito casos de sinusitis, faringitis, infección por VRS, moniliasis y estreñimiento.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a atropina y derivados. Se recomienda no utilizarse en menores de 18 años, embarazo y lactancia, por falta de experiencia clínica en estos grupos, así como se debe tener precaución en caso de glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción cuello de la vejiga. En caso de insuficiencia renal moderada-grave sólo se utilizará si el beneficio justifica los riesgos.

Aunque no se han realizado estudios sobre interacciones, no se recomienda su uso simultáneo con otros

broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, corticoides ni anticolinérgicos.

COSTE		
TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mcg)	Euros
Tiotropio bromuro	18/24h	1,91
Ipratropio bromuro	40/8h (en cada fosa nasal)	0,45

### CONCLUSIONES

La EPOC es una enfermedad progresiva caracterizada por un empeoramiento de la función pulmonar (reducción de FEV<sub>1</sub>), la capacidad de ejercicio y la calidad de vida cuyo tratamiento va dirigido a mejorar dichos parámetros a través de diversos grupos farmacológicos entre los que se encuentran los broncodilatadores anticolinérgicos.

En los estudios realizados, el *tiotropio* ha mostrado su eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC e incluso ha sido ligeramente superior respecto a los broncodilatadores con los que se ha comparado (ipatropio y salbutamol), lo que unido a su larga semivida que permite una sola administración diaria, hace que sea una buena alternativa en este tipo de pacientes, favoreciendo el cumplimiento de tratamiento y la calidad de vida de los mismos (3, 19, 20).

### ZIPRASIDONA

ZELDOX	20 mg/vial 1 iny 1,2 ml	PVP: 23,93 €	Pfizer, S.A.
	20 mg 56 cáps.	PVP: 137,13 €	
	40 mg 14 cáps.	PVP: 43,90 €	
	56 cáps.	PVP: 139,34 €	
	60 mg 56 cáps.	PVP: 160,01 €	
	80 mg 56 cáps.	PVP: 209,52 €	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N05A.

Potencial terapéutico: C.

La *ziprasidona* es el quinto antipsicótico atípico (clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina) que ha sido autorizado a través de procedimiento europeo de reconocimiento mutuo siendo el país de referencia Suecia. Esta estructuralmente relacionado con la risperidona presentando una estructura de benzoisotiazol-piperazina.

Su indicación aprobada es en el tratamiento de la esquizofrenia, tanto la vía oral como la forma inyectable, aunque ésta última sólo está indicada en el control rápido de la agitación cuando el tratamiento por vía oral no es apropiado y durante un máximo de tres días consecutivos.

Aunque se desconoce su exacto mecanismo de

acción, se ha propuesto que su efecto antipsicótico, en parte, está relacionado con su actividad antagonista sobre los receptores dopaminérgicos  $D_2$  y serotoninérgicos  $5HT_{2A}$ , siendo la afinidad hasta 11 veces mayor por éstos últimos. También presenta afinidad sobre los receptores serotoninérgicos  $5HT_{2C}$  y  $5HT_{1D}$  (antagonista) y  $5HT_{1A}$  (agonista) siendo igual o algo superior a la afinidad por los receptores  $D_2$ . Por todo ello y, al igual que los otros antipsicóticos atípicos, actúa preferentemente sobre los síntomas negativos de la enfermedad (p.e apatía) con menor incidencia de efectos extrapiramidales, disquinesia tardía e hiperprolactinemia.

La dosis recomendada vía oral en el tratamiento agudo es de 40 mg dos veces/día –bid- (incluso hay pacientes que responden a 20 mg dos veces/día), pudiendo aumentarse según respuesta clínica hasta un máximo de 80 mg dos veces al día, debiendo ajustarse en caso de insuficiencia hepática y administrarse con alimento. En el caso de administración intramuscular la dosis es de 10 mg hasta un máximo de 40 mg al día.

Se absorbe bien alcanzando la  $C_{max}$  a las 6-8 horas de su administración oral con una biodisponibilidad del 60%, alta unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático por citocromo P450, eliminación biliar/renal y semivida de aproximadamente 7 horas. En caso de administración intramuscular la biodisponibilidad es del 100% y la semivida de eliminación es de 2-5 horas.

El dossier clínico de la *ziprasidona* incluye numerosos ensayos clínicos controlados con placebo o comparativos con otros antipsicóticos (haloperidol, risperidona, olanzapina y amisulprida). En estos estudios la principal variable de eficacia fue el porcentaje de respondedores según la medida en diferentes escalas como BRPS (Brief Psychiatric Rating Scale), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI (The Clinical Global Impression) y SANS (Scale for Assessing Negative Symptoms) entre otras. Estos ensayos fueron:

– Con placebo.- se han realizado 3 ensayos clínicos a corto plazo (duración entre 4-6 semanas) en 615 pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia y 2 ensayos a largo plazo (52 semanas) en 484 pacientes con esquizofrenia crónica estable. En todos los estudios la eficacia de la *ziprasidona* (20, 40, 60 y 80 mg bid) fue superior frente a placebo (tanto en los síntomas negativos como en los positivos), en general en todas las escalas, aunque la tolerancia fue inferior con una retirada media de pacientes del 4,1% *ziprasidona* vs placebo. En los estudios a largo plazo la eficacia de la *ziprasidona* fue superior a placebo en términos de tasa y tiempo de recaída con mejoría principalmente en los síntomas

negativos.

- Comparativo frente a haloperidol.- se han realizado 7 ensayos clínicos en un total de 2220 pacientes con esquizofrenia crónica/subcrónica o exacerbación aguda, tratados con *ziprasidona* (20-80 mg bid) o haloperidol (5-20 mg) durante 4-40 semanas, según el estudio. En todos los estudios la eficacia de ambos fármacos fue similar sin diferencias clínicamente significativas, con tasa de abandonos por ineficacia superior en los grupos tratados con *ziprasidona* aunque con menor incidencia de AE (síntomas parkinsonianos, acatisia, trastornos del movimiento).
- Frente a risperidona.- hay dos estudios que incluyeron un total de 537 pacientes tratados con *ziprasidona* (40-80 mg bid) o risperidona (3-5 mg), durante 44 y 52 semanas, respectivamente. La eficacia fue similar en ambos grupos, pero con una tasa de abandonos por ineficacia y una probabilidad acumulada de recaída ligeramente superior en el grupo de la *ziprasidona*.
- Con amisulprida.- hay un estudio en 123 pacientes con esquizofrenia crónica y sintomatología predominantemente negativa, tratados con *ziprasidona* (40-80 mg bid) o amisulprida (50-100 mg bid) durante 12 semanas. Los resultados fueron comparables aunque con una tasa de abandonos por ineficacia ligeramente superior en el grupo de la *ziprasidona*.
- Con olanzapina.- estudio de 6 semanas en 269 pacientes con exacerbación aguda de esquizofrenia (según DSM-IV) tratados con *ziprasidona* (40-80 mg bid) u olanzapina (5-15 mg/día). La eficacia fue similar en ambos grupos, con una tasa de abandonos por ineficacia también similar pero con tasa de reacciones adversas superior en el grupo tratado con *ziprasidona* (con mayor incremento del intervalo QTc).

En estos estudios se ha visto que la *ziprasidona* incrementa el intervalo QTc en torno a una media de 6-20mseg que es ligeramente superior a la que producen los otros antipsicóticos con los que se ha comparado, pero inferior a tioridazina, y dependiente de dosis. También se ha descrito somnolencia, dolor de cabeza, estreñimiento, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, entre otros. Aunque por el momento no ha aparecido ningún caso, no puede excluirse la posible aparición de síndrome neuroléptico maligno discinesia tardía, tan relacionados con el uso de otros antipsicóticos.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, alteraciones cardíacas relacionadas con el intervalo QT (prolongación QT, síndrome congénito prolongación QT, arritmias, insuficiencia cardíaca), tratamiento concomitante con fármacos que prolonguen intervalo QT (antiarrítmicos clase IA y II, halofantrina, tioridazina, pimozida, esparfloxacin, entre otros). No se

recomienda su uso en niños ni adolescentes, por falta de experiencia, así como tampoco en embarazo y lactancia.

El uso concomitante con ketoconazol hace aumentar su concentración y con carbamazepina disminuye.

COSTE		
TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Ziprasidona	80 – 160	4,98 – 7,48
Clozapina	150 – 300	0,97 – 1,93
Olanzapina	5 – 10	2,68 – 4,20
Risperidona	3 – 6	2,34 – 3,90
Quetiapina	300 - 400	3,46 – 4,62

**CONCLUSIONES**

La ziprasidona es un antipsicótico atípico que ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia (tanto en los síntomas negativos como en los positivos) en numerosos ensayos clínicos a corto y largo plazo; sin embargo en los estudios comparativos realizados hasta el momento con los otros antipsicóticos atípicos los resultados han sido similares con las ventajas que presenta el resto del grupo respecto a otros antipsicóticos (menos efectos extrapiramidales, discinesia tardía e hiperprolactinemia). Respecto a los fármacos de su grupo se puede decir que tiene tanto ventajas (menos incidencia de ganancia de peso) como desventajas (prolongación QTc, semivida mas corta con 2 administraciones/día), potenciales que deben ser confirmadas con mayor experiencia clínica; hasta que eso ocurra se le considera un fármaco mas en el tratamiento de esta patología (3, 7, 21-23).

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1. Wellington K, Perry CM. Estradiol valerate/Dienogest. *Drugs* 2002; 62:491-504.
2. Mueck AO, Seeger H, Ludtke R et al. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001; 38: 305-313.
3. *Drugdex Drug Evaluations*: Sodium Phenylbutyrate, Fondaparinux, Ganirelix, Peginterferon alfa-2a, Tenofovir, Tiotropium bromide, Ziprasidone. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 115 (2003).
4. Maestri NE, Clissold DB, Brusilow SW. Long-term

survival of patients with argininosuccinate synthetase deficiency. *J Pediatr* 1995; 127: 929-935.

5. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB et al. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996; 335 (12): 855-859.
6. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: Twenty years later. *J Pediatr* 2001; 138 (1): 46-53.
7. *P&T Quik Reports*: Fondaparinux, Peginterferon alfa-2a, Tenofovir, Ziprasidone. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 116 (2003).
8. Keam SJ and Goa KL. Fondaparinux sodium. *Drugs* 2002; 62(11): 1673-1685.
9. Anon. Nouveautés à l'hôpital: Fondaparinux en prevention des embolies pulmonaires: pas mieux qu'une HBPM. *Rev Prescrip* 2002; 22: 652-655.
10. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines: Fondaparinux (monograph 04/02/03). <http://www.ukdipg.org>.
11. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(18): 1305-1310
12. Fluker M, Grifo J, Leader A et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fert Steril* 2001; 75: 38-45.
13. Huirne J, Lambalk C. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001; 358: 1793-1803.
14. Bouchard P, Fauser B. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: new tools vs. old habits. *Fert Steril* 2000; 73 (1): 18-20.
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
16. Coleman C, Ross J and Reddy P. Tenofovir disoproxil fumarate. *Formulary* 2002; 37: 15-22.
17. -Antoniou T, Park-Wyllie LY and Tseng AL. Tenofovir: A nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2003; 23(1): 29-41.
18. Fung HB; Stone EA and Piacenti FJ. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther* 2002; 24(10): 1515-1543.
19. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-

month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.

20. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME et al. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289-294.
21. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Drugs* 2002; 62: 1217-1251.
22. Caley CF, Cooper CK. Ziprasidone: The fifth atypical antipsychotic. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 839-851.
23. Anon. Ziprasidone for schizophrenia. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 51-52.

## OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS

### ALITRETINOÍNA

PANRETIN 0,1% 60 g gel PVP: 2560,49 € Ferrer Farma, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. No incluida en la prestación farmacéutica del SNS.

Grupo terapéutico: L01E.

Potencial terapéutico: **B**.

— La *alitretinoína* es un nuevo retinoide con acción antineoplásica que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es una hormona endógena natural con acción similar a la tretinoína y relacionada con la vitamina A, que se caracteriza por unirse y activar todos los subtipos de receptores retinoides intracelulares, aunque se desconoce su exacto mecanismo de acción.

Se encuentra indicada como tratamiento local de las lesiones cutáneas en los pacientes con sarcoma de Kaposi (SK) relacionado con SIDA cuando: las lesiones no están ulceradas ni son linfadenomatosas, y no se requiere tratamiento del SK visceral, o las lesiones no responden al tratamiento antirretroviral sistémico y no son adecuadas la radioterapia ni la quimioterapia.

La eficacia de la *alitretinoína* en esta indicación tan específica ha sido evaluada principalmente en dos ensayos clínicos controlados, multicéntricos, aleatorizados y doble-ciego con grupos paralelos en fase III en un total de 196 pacientes tratados durante 12 semanas, siendo la principal variable de eficacia el porcentaje de pacientes en los que se redujo hasta un 50% las lesiones cutáneas. En ambos estudios del 35-37% de los

pacientes redujeron hasta un 50% sus lesiones, aunque se vió que la *alitretinoína* no prevenía la aparición de nuevas lesiones.

Debido a su aplicación tópica, su perfil de tolerancia es bueno con reacciones adversas a nivel local, siendo las más frecuentes: rash, dolor, prurito, dermatitis exfoliativa y edema.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, embarazo/lactancia, lesiones de SK muy próximas a otras lesiones cutáneas; se debe evitar la exposición al sol por su fotosensibilidad y no se encuentra indicada en el SK invasivo.

La *alitretinoína* formulada en gel es la primera medicación tópica con indicación en el SK, lo que unido a su bajo riesgo de reacciones adversas sistémicas, representa una buena alternativa en la terapéutica de esta patología relacionada con el SIDA.

### ARSÉNICO TRIÓXIDO

TRISENOX 1 mg/ml 10 amp 10 ml PVL: 3.686 € Cell Therapeutics UK Lmtd

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: L01E.

Potencial terapéutico: **B**.

— El *trióxido de arsénico* es un nuevo principio activo con acción antineoplásica que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Ha sido autorizado en la inducción de la remisión y consolidación en los pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda (APL) recidivante refractaria, caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) y/o por la presencia del gen receptor alfa del ácido retinoico/leucemia promielocítica (PML/RAR-alfa). El tratamiento previo deberá haber incluido un retinoide y quimioterapia.

Su exacto mecanismo de acción no se conoce pero se ha visto que produce cambios morfológicos y fragmentación del DNA característicos de la apoptosis en las células de la leucemia promielocítica NB4 humanas *in vitro*.

Su eficacia se ha estudiado en dos ensayos clínicos (abiertos y no randomizados) que incluyeron un total de 52 pacientes con APL tratados previamente con antraciclina y retinoides, cuyos resultados son prometedores con un alto índice de remisión, pero se necesita más experiencia clínica y a largo plazo así como en terapia combinada con otros antineoplásicos para establecer su lugar real en terapéutica, aunque con los antineoplásicos siempre supone un avance y nuevas alternativas.

### DROTRECOGINA ALFA

**XIGRIS** 5 mg 1 vial 5 ml PVL: 236,91 € Lilly, S.A.  
20 mg 1 vial 10 ml PVL: 947,63 €

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: B01A2.

Potencial terapéutico: **B**.

— La *drotrecogina α* es una forma recombinante de la proteína C humana activada con estructura glicoproteica, que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Se encuentra indicada en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave y fallo multiorgánico cuando se añade a los mejores cuidados estándar.

La eficacia de la *drotrecogina α* ha sido demostrada en un único ensayo clínico (fase III, internacional, multicéntrico, aleatorio, doble-ciego y controlado con placebo) en 1690 pacientes con sepsis grave, durante el cual se produjeron modificaciones en el protocolo (cambio de criterio de inclusión de los pacientes con exclusión de algunos y modificación en la forma de fabricación del fármaco), que conlleva una dificultad en la interpretación de los resultados. En este estudio se observó una disminución de la mortalidad en valor absoluto del 6% (25% *drotrecogina α* vs 31% placebo) pero con aumento en el riesgo de hemorragias graves, principal efecto secundario del tratamiento incluyendo las hemorragias intracraneales (3,5% *drotrecogina α* vs 2% placebo).

Por ello, la *drotrecogina α* se puede considerar una nueva alternativa para la sepsis severa (síndrome grave con un índice de mortalidad por falta de respuesta a antibioterapia del 30-50%) cuyo único tratamiento específico hasta la fecha era el anticuerpo monoclonal HA-1A. Sin embargo y, dado a la existencia de un único ensayo clínico con problemas en su diseño, al riesgo de aparición de hemorragias graves y su elevado coste, sólo deberá utilizarse en casos muy particulares bajo estrecha vigilancia médica.

### EPTOTERMIN ALEA

**OSIGRAFT** 3,5 mg 1 vial PVL: 4.042 € Howmédica Iberica, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: M05A.

Potencial terapéutico: **D**.

— El *eptotermin α* es la denominada “proteína osteogénica” es un nuevo principio activo osteoinductivo que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la desunión de la tibia de al menos 9 meses de duración, debida a traumatismo, en pacientes con estructura esquelé-

tica plenamente desarrollada, en casos en los que el tratamiento con autoplastia no haya dado resultado previamente o sea inviable.

### HIDROXICLOROQUINA

**DOLQUINE** 200 mg 30 comp PVP: 12,46 € Rubio, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: P01B.

Potencial terapéutico: **B**.

— La *hidroxicloroquina* es un principio activo anti-malárico sintético con acción antiinflamatoria, autorizado en nuestro país el pasado año por procedimiento nacional. Posee ya una amplia y extensa experiencia clínica de uso, ya que se encuentra registrado desde hace muchos años en otros países europeos y en USA, importándose en España desde hace años.

Presenta estructura de 4-aminoquinolina, siendo el derivado hidroxilado de la cloroquina, con las mismas indicaciones autorizadas:

- Artritis reumatoide aguda y crónica.
- Lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.
- Ataque agudo de malaria no complicado, ocasionado por *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* y cepas susceptibles de *P.falciparum*.

Su mecanismo de acción se desconoce, aunque su eficacia clínica esta mas que demostrada y documentada:

- Artritis reumatoide.- con una eficacia similar a la cloroquina pero con un perfil de toxicidad, sobre todo ocular y en tratamientos prolongados, mas favorable; es una buena alternativa a la cloroquina, siendo éste el motivo por el cual se lleva importando en España desde hace bastante tiempo a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros.
- Lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.- es una indicación universalmente aceptada como coadyuvante a los corticosteroides sistémicos (en la forma sistémica) y a los tópicos (en la forma discoide), siendo especialmente útil en aquellos casos con gran afectación musculoesquelética y/o dermatológica.
- Ataque agudo de malaria no complicado, ocasionado por *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* y cepas susceptibles de *P.falciparum*.- con la misma eficacia que la cloroquina, siendo una alternativa a la misma; sin embargo es una patología de escasa incidencia en nuestro país.

Aunque su perfil de toxicidad ocular (retinopatía) es mejor que la cloroquina, se ha visto que dosis superior

res a 6,5 mg/kg/día, insuficiencia renal y tratamiento superior a 10 años son factores de riesgo que, si no existen, la probabilidad de que aparezca retinopatía es prácticamente nula. Otras reacciones adversas que se citan son: vértigo, dolor de cabeza y alteraciones gastrointestinales, entre otras.

La *hidroxicloroquina* presenta una tolerancia y perfil de toxicidad mas favorable que la cloroquina y otros fármacos modificadores de la enfermedad por lo que representa una buena alternativa, sobre todo en la artritis reumatoide.

### HIERRO SACAROSA

**VENOFER** 20 mg/ml 5 amp 5ml PVL: 61,61 € Uriach y Cia, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: B03A1.  
Potencial terapéutico: **D**.

El *hierro sacarosa* es una nueva forma de hierro que ~~ha sido autorizado por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo~~, siendo el país de referencia Reino Unido.

Se encuentra autorizado en el tratamiento del déficit de hierro en las siguientes indicaciones:

- Intolerancia demostrada a las preparaciones de hierro por vía oral.
- En los casos en que exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro a los depósitos de hierro.
- En enfermedad inflamatoria intestinal activa, cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces o mal tolerados.
- Falta demostrada de cumplimiento de la terapia oral de hierro por parte del paciente.

### NÍTRICO ÓXIDO

**INOMAX** cilindro gas inhal 10L 400 ppm PVL: 135 € Aga ab

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: R07A.  
Potencial terapéutico: **A**.

El *óxido nítrico* es un gas con propiedades vasodilatadoras que ~~ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado~~, siendo el primero autorizado como especialidad farmacéutica (ya se estaba utilizando en los hospitales aunque sin registro como medicamento).

Se ha autorizado como gas por inhalación produciendo su efecto a nivel pulmonar aumentando la pre-

sión parcial del oxígeno arterial por vasodilatación a nivel de los pulmones.

Junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados, está indicado para el tratamiento de neonatos de mas de 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, para mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.

Se han realizado varios ensayos clínicos en los que se ha demostrado su eficacia y seguridad clínicas, en términos de mejora de la sintomatología clínica; sin embargo se necesitan mas estudios que demuestren una mejora en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, es un principio activo que representa una nueva y buena alternativa con mejoría clara de la sintomatología en neonatos con una patología tan grave como es la hipoxia asociada a hipertensión pulmonar.

Se encuentra contraindicado en neonatos con dependencia conocida a la derivación sanguínea derecha-izquierda o derivación sinificativa izquierda-derecha.

### OSELTAMIVIR

**TAMIFLU** 75 mg 0 cáps PVP: 32,39 € Roche Farma, S.A.  
750 mg susp.oral PVP: 32,39 €

Con receta médica. No incluida en la prestación farmacéutica del SNS.  
Grupo terapéutico: J05A  
Potencial terapéutico: **C**.

*Oseltamivir* es el segundo inhibidor de la neuraminidasa activo frente a los virus influenza tipo A y B; que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado europeo. Es un análogo del ácido siálico, estructuralmente similar al zanamivir (primer inhibidor de neuraminidasa autorizado en nuestro país).

Ha sido autorizado tanto para el tratamiento como para la prevención de la gripe. En el caso del tratamiento se ha autorizado en adultos y niños de uno o más años de edad que presenten síntomas característicos de la gripe, cuando el virus está ya circulando por la comunidad; en la prevención está indicado en caso de post-exposición en adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad tras el contacto con algún caso de gripe clínicamente diagnosticado. En ningún caso es sustituto de la vacuna de la gripe ni puede considerarse dentro de programas de inmunización grial.

Su mecanismo de acción es similar al zanamivir, por inhibición de la neuraminidasa viral necesaria para la transmisión del virus de las células infectadas a las sanas.

A diferencia del zanamivir, el *oseltamivir* es un fármaco del metabolito activo (*oseltamivir* carboxilato) con administración oral y absorción casi completa a nivel intestinal e indicado también en la prevención de la gripe.

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos primeros días de aparición de los síntomas: en adultos, adolescentes y niños mayores de un año con peso superior a 40 kg la dosis es de 75 mg dos veces al día durante 5 días (en peso inferior se administrara la solución oral). En el caso de prevención en adultos y niños mayores de 12 años, la dosis, es de 75 mg/día durante 7 días, dentro de los dos primeros días de sospecha de contacto. Estas dosis deberán ajustarse según aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal.

Se han realizado varios ensayos clínicos tanto en la prevención como en el tratamiento de la gripe:

- En la prevención.- se destacan tres ensayos clínicos en un total de aproximadamente 2500 pacientes (dos en edades comprendidas entre 18-65 años y uno en personas de edad avanzada 64-96 años) presentando un efecto modesto: disminución de 3.5-4 % en valor absoluto en la frecuencia de episodio gripal con confirmación serológica, con un efecto preventivo sólo del 6% en valor absoluto.
- En el tratamiento.- se señalan dos estudios dobleciego y controlados con placebo en un total de 1355 pacientes (18-65 años de edad) sin vacunar previamente y sintomatología gripal. En los resultados se vio una reducción en la duración y gravedad de los síntomas, pero no significativa. Resultados similares se obtuvieron en un estudio realizado en 695 niños.

Un dato importante a destacar es la ausencia, hasta la fecha, de estudios comparativos con fármacos de referencia, como son la amantadina y el zanamivir.

En cuanto a reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones de empleo, son similares al zanamivir.

En conclusión, con los datos disponibles hasta la fecha, el *oseltamivir* sólo puede considerarse un fármaco mas en el tratamiento de la gripe con eficacia relativa, sin diferencias significativas respecto a su similar zanamivir; en cuanto a la prevención de la gripe sigue siendo la vacuna la que produce mas cobertura y mejores resultados, ya que los obtenidos hasta el momento con *oseltamivir* son muy modestos sin ofrecer ninguna ventaja adicional. También se necesita una mayor experiencia de uso en pacientes de alto riesgo de complicaciones por procesos gripales.

**PARECOXIB**

**DYNASTAT** 40 mg 

5 iny	PVL: 35,91 €
10 iny	PVL: 67,26 €

 Pharmacia Spain, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: M01A1  
Potencial terapéutico: **C**.

*Parecoxib* es el tercer inhibidor de la ciclooxigenasa y el primero en forma inyectable, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es el profármaco del valdecoxib, AINE que inhibe de forma selectiva la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2), que se transforma a través de hidrólisis.

Se encuentra indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio.

Su eficacia y seguridad clínica se han establecido en diferentes estudios de dolor quirúrgico dental, ginecológico (histerectomía) ortopédico (sustitución de cadera y rodilla) y de injerto de derivación arterial coronaria, en un total aproximado de 2500 pacientes. La mayor parte de los ensayos fueron multicéntricos, dobleciego y controlados con placebo y en algunos se comparó con ketorolaco inyectable, sin mostrar diferencias significativas entre ambos.

Su eficacia y seguridad se encuentra dentro de la línea de los otros COXIBs (rofecoxib y celecoxib) con la única diferencia de su administración parenteral y utilización en tratamientos a corto plazo, por lo que es una nueva alternativa en el tratamiento de la analgesia postoperatoria.

**PROTEÍNA C HUMANA**

**CEPROTIN**

500 UI 1 iny 5 ml	PVL: 1000 €
1000 UI 1 iny 10 ml	PVL: 2000 €

 Baxter, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: B01A2.  
Potencial terapéutico: **A\***.

La *proteína C humana* es una sustancia endógena con actividad anticoagulante que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es una glicoproteína vitamina K dependiente que se obtiene a partir de plasma humano purificado por anticuerpos murinos.

Esta proteína actúa inactivando las formas activas de los factores V y VIII de la coagulación que conlleva disminución en la formación de trombina; las personas con déficit de esta proteína presentan un elevado riesgo de sufrir un episodio de trombosis.

Se encuentra indicada en:

- Púrpura fulminante y en necrosis de piel inducida por cumarinas en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C.
- Profilaxis a corto plazo en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C si se dan una o más de las siguientes situaciones: si es inminente la cirugía o la terapia invasiva y en la terapia cumarínica (mientras se inicia o cuando no es posible o no es suficiente).

En los tres ensayos clínicos realizados ha mostrado una eficacia en un elevado porcentaje de pacientes que no presentaron procesos trombóticos; sin embargo no se conocen con exactitud sus reacciones adversas aunque se ha visto que las mas frecuentes son los procesos alérgicos y, al obtenerse de plasma humano, presenta riesgo de transmisión infecciosa.

Dado que el déficit de proteína C es una enfermedad infrecuente y sin tratamiento específico hasta la fecha, este fármaco representa un gran avance en la terapéutica, tanto a nivel curativo como preventivo de procesos tromboembólicos graves.

#### TADALAFILO

CIALIS	10 mg 4 comp	PVP: 41,50 €	Lilly, S.A.
	20 mg 2 comp	PVP: 20,74 €	
	4 comp	PVP: 41,50 €	
	8 comp	PVP: 83 €	

Con receta médica. No incluida en la prestación farmacéutica del SNS.

Grupo terapéutico: G04B.

Potencial terapéutico: C.

El *tadalafilo* es el segundo inhibidor de la fosfodiesterasa (el primero fue el sildenafil), autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado, para la disfunción eréctil.

Su dossier clínico incluye 6 ensayos clínicos pivotaes en fase III, multicéntricos, doble-ciego, controlados con placebo y paralelos, en un total de 1.328 pacientes con disfunción eréctil, tratados con 10 ó 20 mg de tadalafilo durante 12 semanas (excepto un estudio que se alargó hasta 6 meses). En estos ensayos quedó clara la eficacia del fármaco aunque no hubo diferencias significativas entre las dosis de 10 y 20 mg.

Por el momento no hay estudios comparativos con su similar, sildenafil, con el que comparte la mayor parte de las características farmacológicas, simplemente destacar su potencial ventaja en cuanto a su administración ya que puede ser hasta 12 horas antes de la actividad sexual (vs sólo una hora del sildenafil) y la dosis de 10-20 mg (vs 25-100 mg del sildenafil).

#### TIROTROPINA

**THYROGEN** 0,9 mg 2 iny PVL: 767,25 € Genzyme, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: V04C2.

Potencial terapéutico: D.

— La *tirotropina* es la forma recombinante de la hormona estimulante de tiroides humana, utilizada en tests diagnósticos de pacientes con sospecha de cáncer tiroideo, que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Su indicación autorizada es: uso en la toma de imágenes con yodo radioactivo junto con el análisis de tiroglobulina sérica (Tg), realizados para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal (THST).

### NOVEDADES EN PRINCIPIOS ACTIVOS YA AUTORIZADOS

En este apartado se comenta, de forma breve, especialmente nuevas autorizadas durante el 2002 que contienen principios activos ya comercializados pero, que por su distinta indicación, forma farmacéutica, vía administración, dosificación, etc., han representado *novedad terapéutica*.

#### APOMORFINA

**APO-GO PEN** 10 mg/ml 5 plumas 3 ml PVP: 175,23 € Italfármaco, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Grupo terapéutico: N04A.

— La *apomorfina* es un agonista dopaminérgico que fue autorizado en su momento sólo para la disfunción eréctil en forma de comprimidos sublinguales.

Esta nueva especialidad farmacéutica, que ha sido autorizada por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo (país de referencia Reino Unido) representa novedad por su distinta forma farmacéutica (pluma), vía de administración (sublingual) e indicación autorizada: Tratamiento de las fluctuaciones motoras incapacitantes que persisten en los pacientes con enfermedad de Parkinson, a pesar del tratamiento con levodopa ajustado individualmente (con o sin inhibidor periférico de la descarboxilasa) y/u otros agonistas dopaminérgicos.

#### OXCARBAZEPINA

**TRILEPTAL** 60 mg/ml susp oral PVP: 175,23 € Italfármaco, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: N03A.

Esta especialidad farmacéutica ha sido autorizada por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo siendo el país de referencia Dinamarca.

Su indicación es similar a la oxcarbazepina ya autorizada (tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas, tanto en monoterapia como terapia combinada en adultos y niños mayores de 6 años) y representa novedad por su formulación en suspensión oral por la ventajas de administración y ajuste posológico en niños que era difícil con la forma de comprimidos.

#### TACROLIMUS

**PROTOPIC** 30 g pomada 0,03% PVP: 39,72 € Fijisawa, S.A.  
30 g pomada 0,1% PVP: 44,58 €  
60 g pomada 0,03% PVP: 76,33 €  
60 g pomada 0,1% PVP: 84,81 €

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación. 40%.  
Grupo terapéutico: D11A4.

El *tacrolimus* es un inmunosupresor que fue autorizado en cápsulas y ampollas para la inmunosupresión primaria (hepática y renal) y tratamiento del rechazo de alonjertos.

Esta nueva especialidad farmacéutica, que ha sido autorizada por procedimiento europeo centralizado y representa novedad por su distinta forma farmacéutica (pomada), vía de administración (tópica) e indicación autorizada: Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos (>16 años) que no responden adecuadamente o son intolerantes a las terapias convencionales. Sólo en la formulación al 0,03%: tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños (>2 años) que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales.

#### URSODEOXICÓLICO ACIDO

**URSOFALK** 250 mg 60 cáps PVP: 16,20 € Madaus, S.A.  
**CHOLOSAN** 250 mg 60 cáps PVP: 16,20 € Biosarto, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.  
Grupo terapéutico: A05A2.

El *ursodeoxicólico* es un principio activo que fue autorizado para la litiasis biliar en comprimidos de 150 mg.

Esta nueva especialidad farmacéutica, que ha sido autorizada por procedimiento nacional representa novedad por su distinta concentración (250 mg) e indicación autorizada: Tratamiento de la cirrosis biliar primaria.